Experimentelle Untersuchungen zur Frage der chronischen Toxizität von Butylbiguanid (W 37) auf die gesunde und die geschädigte Rattenleber

von

BRIGITTE VOGT

1960

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der chronischen Toxizität von Butylbiguanid (W 37) auf die gesunde und die geschädigte Rattenleber

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte Vogt

aus

München
1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1960

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Herrn Prof. Dr. Walter Seitz danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Hellmut Mehnert danke ich für seine liebenswürdige Hilfe, mit der er mir stets bei allen Schwierigkeiten meiner Arbeit zur Seite stand.

Ebenso danke ich Herrn Privatdozenten Dr. Axel Georgii für seine Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Material und Methodik	5
Ergebnisse	9
A. Histologische Befunde	9
B. Verhalten der Körpergewichte	14
C. Überlebenszeit	16
D. Verhalten der Serumeiweißkörper	16
Diskussion der Ergebnisse	18
Zusammenfassung	25
Tabellen	26
Abbildungen	33
Literatur	35
Lebenslauf	38

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0087

E i n l e i t u n g :

Die orale Diabetestherapie wurde durch die Einführung der Sulfonylharnstoffe (= SuH) neu belebt. Besonders die SuH-Derivate BZ 55 (1) und D 860 (2) haben sich in den letzten Jahren in der Klinik bewährt (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Das Interesse an oralen Antidiabetica war damit wieder erwacht. Wenige Jahre später wurden blutzuckersenkende Substanzen auf anderer chemischer Grundlage in die Therapie eingeführt, nämlich die sogenannten Biguanide. Diese Substanzen sind insofern nicht neu, als schon 1929 Slotta und Tschesche (10) sowie Hesse und Taubmann (11) den hypoglykämischen Effekt bestimmter Biguanidderivate im Tierexperiment entdeckt hatten. Andere Guanidinpräparate, wie Synthalin A und B, sind vorher sogar klinisch erprobt worden (12, 13, 14, 15, 16). Neben gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen (17) zeigten sich jedoch hierbei im Tierversuch auch toxische Schädigungen besonders der Leber (18, 19, 20, 21); deswegen kamen diese Präparate nur kurze Zeit zur Anwendung. Eine sorgfältige Toxizitätsprüfung auch bei den neueingeführten Biguaniden war deshalb von besonderer Wichtigkeit.

In Amerika wurden zuerst klinische und experimentelle Versuche mit einer Reihe von Biguanidderivaten durchgeführt. Die bekanntesten davon sind DBI (Phenyläthylbiguanid), DBB (Amylbiguanid) und DBTU (Isoamylbiguanid). DBI zeigt nach Krall (22) die stärkste blutzuckersenkende Wirkung. Auch in Deutschland wurde DBI klinisch erprobt (8, 24, 25, 26, 27). Leider traten in vielen Fällen bereits bei einer Dosierung von über 150 mg DBI pro die Magen-Darmbeschwerden auf (28, 29, 25, 23, 27, 30, 31), die allerdings nach Absetzen des Medikamentes sofort und ohne weitere Folgen für den Patienten wieder verschwanden.

Das Butylbiguanid W 37, mit dem sich die vorliegende Arbeit in der Folge beschäftigen wird, hat zwar einen geringeren blutzuckersenkenden Effekt, dafür aber fast keine störenden Nebenwirkungen bei der in der Klinik üblichen Dosierung (26, 23).

Bei Anwendung von W 37 und einer Kombination von SuH und W 37 in der Klinik zeigten sich - ebenso wie schon vorher bei der alleinigen W 32-Applikation - keine Hinweise für eine chronische Toxizität; insbesondere konnten auch die bei der Verabreichung von Guanidinabkömmlingen stets befürchteten Leberschäden niemals beobachtet werden (22, 32). Tierexperimentelle Prüfungen von W 37 allein oder in Kombination mit SuH unter Extrembedingungen sind dennoch unbedingt erforderlich.

Unter Extrembedingungen verstehen wir die Verabreichung dieser Substanzen in hoher Dosierung über längere Zeit an lebergesunde und lebergeschädigte Versuchstiere (9, 47).

Zu diesem Zweck gaben wir W 37 an gesunde und lebergeschädigte Ratten, und eine Kombination von W 37 und SuH an gesunde Ratten. Damit versuchten wir zu klären, ob bei der Verabreichung von W 37 überhaupt chronisch toxische Nebenwirkungen auftreten können, und außerdem, ob diese Behandlungsart bei Leberschäden nachteilige Folgen haben kann. Ferner untersuchten wir, ob eine kombinierte Gabe von SuH und Biguaniden, die sich in der Klinik gut bewährt hat (33, 26, 34, 35, 36, 37, 38), für die Leber eine zusätzliche Belastung bedeutet.

Material und Methodik:

60 weiße, männliche Albino-Inzuchtratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200 g wurden durch Ohrmarken gekennzeichnet und in drei gewichtsmäßig gleiche Gruppen zu je 20 Stück eingeteilt. Die Tiere wurden in nummerierten Einzelkäfigen untergebracht. Die Versuche erstreckten sich über einen Zeitraum von 5 Monaten, in denen die Substanzen in 56 Einzeldosen per Schlundsonde an die Tiere verabreicht wurden. Alle Tiere erhielten die gleiche Menge W 37. Die Tiere der Gruppe I bekamen nur W 37, die der Gruppe II W 37 und zusätzlich Thioacetamid und die Ratten der Gruppe III W 37 zusätzlich D 860.

Nach Schwietzer und Schätz (39) wurde Thioacetamid (= TAA) gegeben, um eine Leberschädigung zu erzeugen. Auch von anderen Autoren ist bekannt, daß TAA eine Leberschädigung bewirkt und

zwar im Sinne einer Zirrhose nach vorausgegangenen Parenchymzellnekrosen durch Bindegewebsproliferation und Gallengangswucherungen (40, 41, 42, 43, 44, 45, 46).

Die Verabreichung per Schlundsonde ist die zuverlässigste Methode für die orale Applikation einer Substanz.

Vor jeder Sondierung wurden die Ratten in einem geschlossenen Glasgefäß, das mit Äther getränkte Zellstofflagen enthielt, narkotisiert. Die betäubten, völlig entspannten Tiere wurden, wie von Stock (9) beschrieben, in Rückenlage auf ein Brett gelegt und die beiden Nagezähne hinter einem auf dem Brett gespannten Gummiband eingehängt. Dann wurden die Tiere gestreckt und ließen sich in dieser Lage leicht und schnell sondieren. Zur Sondierung wurde eine 6 cm lange Sonde verwandt, die auf eine Recordspritze aufgesetzt wurde. Mit jeder Sonde erhielten die Ratten 1 ccm aqua destillata, in dem die erforderliche Dosis der Prüfsubstanzen enthalten war.

Die Dosierung von W 37 und TAA wurde gesteigert, während die Dosierung von D 860 in den 5 Versuchsmonaten konstant pro Sonde 75 mg/kg Körpergewicht blieb. Die allmähliche Steigerung der Dosis von Prüfsubstanzen hatte sich auf Grund der Resultate früherer Untersuchungen (9, 47) als zweckmäßig erwiesen, da zu hohe anfängliche TAA - Gaben zu einer besonders hohen Mortalität der Tiere in der ersten Versuchsphase führen. Bei den Biguaniden entsprach die langsame Erhöhung der Dosierung außerdem dem für die Klinik empfohlenen Verfahren für die Neueinstellung (48).

Die Dosierung für TAA wurde, wie folgt, vorgenommen:

Anfänglich wurden 15 Sonden mit je 60 mg TAA/kg Körpergewicht verabreicht, dann 12 Sonden mit je 80 mg TAA/kg Körpergewicht, die 29 letzten Sonden enthielten pro Sonde 100 mg TAA/kg Körpergewicht. Bei W 37 wurden zuerst 9 Sonden mit je 25 mg/kg Körpergewicht gegeben, dann 18 Sonden mit je 50 mg/kg Körpergewicht und schließlich 29 Sonden mit je 75 mg/kg Körpergewicht.

Die Dosierung in den einzelnen Versuchsmonaten wird in den folgenden 2 Schemata gezeigt:

1. W 37

Versuchsmonat	1.	2.	3.	4.	5.
Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht	225	700	725	1050	600
Zahl der Einzeldosen / Monat	9	14	11	14	8

2. TAA

Versuchsmonat	1.	2.	3.	4.	5.
Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht	540	1000	1020	1400	800
Zahl der Einzeldosen / Monat	9	14	11	14	8

Nach der Sondierung wurden die Ratten in ihre Käfige zurückgebracht und gefüttert. Das Futter der Tiere bestand aus Brot und rohem Gemüse, Wasser erhielten sie ad libitum.

Im Laufe des Versuchs wurden die Tiere fünfmal gewogen. Drei Elektrophoresen wurden zur Kontrolle der Serumeiweißveränderungen durchgeführt; die erste vor Versuchsbeginn, die zweite nach der 31.Sonde (nach 70 Versuchstagen) und die dritte nach Versuchsende. Das Blut wurde, wie es sich in den Arbeiten von Stock und Kastein (9, 47) bewährt hatte, aus dem Rattenschwanz entnommen. Die äußerste Schwanzspitze wurde abgeschnitten und die Blutstropfen in einer U-förmig gebogenen Kapillare von 1 mm lichter Weite aufgefangen. Die Blutstillung erfolgte durch Kompression mit einem Zellstoffstreifen; unstillbare Blutungen sind nie aufgetreten. Die Kapillaren wurden sofort mit den zugehörigen Tiernummern versehen und möglichst rasch ins Labor gebracht. Sie wurden 10 Minuten bei 2 500 U./Minute zentrifugiert. Danach mußte das Serum klar vom Blutkuchen abgetrennt sein, sonst war eine Wiederholung der Elektrophorese notwendig. Wegen der raschen Gerinnung des Rattenbluts waren solche Wiederholungen oft erforderlich; gänzliches Mißlingen einer Elektrophorese kam jedoch nie vor.

Bis zur Auftragung des Serums auf die Spezialfilterstreifen wurden die Kapillaren im Eisschrank bei 4 Grad C aufbewahrt. Die Trennung der Serumeiweißkörper erfolgte in der üblichen Weise nach der Methode von Hannig und Grassmann (49 - 50).

Bei der Auswertung der Rattenelektrophoresen ergeben sich Schwierigkeiten, da meist die Talbildung zwischen den einzelnen Fraktionen nicht deutlich zu erkennen ist. Die Einzeichnung der Gauss'schen Dreiecke ist unmöglich. Stattdessen wurden senkrechte Linien auf die Abszisse gezeichnet, die entweder durch den tiefsten Punkt des Kurventales gingen oder im Vergleich mit dem Farbstreifen am Schwärzungsminimum zwischen den Fraktionen eingezeichnet wurden. $\alpha_1 + \alpha_2$ Globuline wurden zusammengezogen. Die einzelnen Fraktionsflächen wurden mit dem Planimeter ausgewertet.

Sechs Tage nach der letzten Medikation und 140 Tage nach Versuchsbeginn wurden die überlebenden Tiere durch Halswirbelsäulenknickung getötet und die Leber zur histologischen Untersuchung entnommen. Auch die während des Versuchs spontan verendeten Ratten wurden sofort seziert und die Organe histologisch untersucht. Leberstückchen wurden in 5% Formalinlösung und Carnoyscher Lösung fixiert. Das formolfixierte Gewebe wurde mit Sudan III/IV nach Romeis über Nacht gefärbt. Das in Carnoy fixierte Material wurde zuerst mit Hämalaun (nach P.Mayer) und Eosin gefärbt, dann wurde nach Zelloidinüberzug durch Best'sche Carminlösung das Glykogen dargestellt.

Das Ziel dieser Versuchsanordnung war:

1. Gesunde Tiere, lebergeschädigte Tiere, sowie gesunde mit SuH behandelte Tiere mit der gleichen Dosis von W 37 zu belasten.
2. Durch Gewichtskontrollen das Verhalten der Körpergewichte der Tiere zu verfolgen.
3. Durch Elektrophoresen die Serumeiweißveränderungen am lebenden Tier zu beobachten.
4. Morphologisch und histologisch vergleichend die Leberveränderungen zu beurteilen.
5. Die Mortalität der drei Gruppen zu vergleichen.

E R G E B N I S S E

A. H i s t o l o g i s c h e B e f u n d e [+)]

Zur Auswertung der morphologisch-histologischen Befunde der 3 Versuchsgruppen "W 37", "W 37 + TAA" und "W 37 + D 860", wurde eine 4.Gruppe von 20 Tieren, aus den Untersuchungen von Boss (52) herangezogen, die bei gleicher Versuchsanordnung nur TAA allein erhielt. Diese Gruppe wurde als Kontrollgruppe für die mit TAA und W 37 behandelten Tiere verwendet. Durch den Vergleich dieser beiden Gruppen konnten wir die Auswirkung von W 37 auf die geschädigte Leber beurteilen.

a) Leberbefunde bei der Gruppe "TAA + W37":

Neben einer allgemeinen Parenchymzellaktivierung mit Nukleolenschwund und doppelkernigen Zellen zeigte sich zunächst ein entzündliches Ödem der periportalen Felder und perilobulären Räume. Nach etwa drei Wochen kam es zu zahlreichen Parenchymzellnekrosen mit schweren feinsttropfigen Verfettungen in der äußersten Läppchenperipherie. Etwa sechs Wochen nach Versuchsbeginn kam es über eine breite Ödemsklerose der perilobulären und periportalen Räume zu bindegewebiger Faserbildung; gleichzeitig entwickelten sich in diesem Bereich solide Gallengangssprossen und Leberzellregenerate. Die ersten Zirrhosen wurden nach achtwöchiger Versuchsdauer gesehen. In allen Fällen zeigte sich regelmäßiger Parenchymumbau mit breiten, entzündlich infiltrierten Bindegewebssepten und dichten Gallengangssprossen; Leberzellregenerate fanden sich in Form kleiner Pseudolobuli an der Grenze großer Glisson'scher Felder.

Nach Absetzen der Medikation (W 37 und TAA) verschwand die entzündliche Infiltrierung der Bindegewebssepten, auch die Gallengangsregenerate wurden spärlicher. Unter den 9 überlebenden Tieren, die am Ende des Versuchs, 6 Tage nach der

---

+) Die Auswertung der histologischen Präparate wurde von Herrn Privatdozent Dr.A.Georgii, Patholog.Institut der Universität München (Direktor: Prof.Dr.W.Büngeler) vorgenommen.

letzten Sondierung, getötet wurden, waren 6 Fälle einer schweren Leberzirrhose mit schweren cystischen Gallengangsadenomen und 3 Fälle einer geringeren bindegewebsarmen Zirrhose ohne Gallengangsregenerate.

Um die cystisch erweiterten Gänge der Gallengangsadenome, die teils kubisch einschichtiges, teils abgeflachtes mehrschichtiges Epithel zeigen, kam es zu einer ausgeprägten Faserbildung.

Die Gallengänge, die teilweise zwischen die Leberläppchen wuchern, lassen ein wirres, polymorphes Bild einer hyperplastischen und cystischen Cholangiofibrose entstehen.

Fettgehalt der Leber bei der Gruppe "TAA + W 37":

Anfangs zeigt sich nur eine schwache Sternzellverfettung, wobei die Parenchymzellen noch völlig leer sind. Später findet sich eine unregelmäßige, herdförmige Verfettung von peripheren Leberparenchymzellen; es handelt sich dabei um kleine aus 6 - 8 Zellen bestehende Herde im Bereich der entzündlichen perilobulären Veränderungen, in deren Folge es, wie oben ausgeführt, zu Leberzellnekrosen kommt. Auch die Reticulumzellen der Glisson'schen Felder sind dabei etwas verfettet.

Die Leberzellverfettung bleibt nach Versuchsende bestehen. Alle nach Versuchsende getöteten Tiere zeigen neben der beschriebenen Zirrhose eine diffuse Leberzellverfettung. Dabei sind hier die zentralen Läppchenanteile besonders stark betroffen, die peripheren blieben meist frei. Die Kupfferschen Sternzellen sind ebenso verfettet, wie bei den kurz nach Versuchsbeginn verendeten Tieren.

Glykogengehalt der Leber bei Gruppe"TAA und W 37":

Bei keinem der 20 Versuchstiere läßt sich durch die Best'sche Karminfärbung in den Leberzellen Glykogen nachweisen. Insbesondere im Vergleich mit den folgenden 3 Versuchsgruppen sind die Parenchymzellen glykogenleer. Zwischen Tieren, die spontan verendet sind und solchen, die nach Versuchsende getötet wurden, besteht kein Unterschied.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die stärksten Veränderungen am Bindegewebe der Leber erfolgen, während die Parenchymzellen wenig und nur in der Läppchenperipherie verändert werden. Nach einem entzündlichen Ödem im periportalen und perilobulären Mesenchym kommt es zur Ödemsklerose, zur Faserbildung und zu Gallengangs- und Leberzellregeneraten. Mit Versuchsende hören die entzündlichen Reaktionen auf, und es erfolgt entweder eine Rückbildung oder, wie in der Mehrzahl der Fälle, eine adenomatöse Hyperplasie der Regenerate. Bei beiden Veränderungen handelt es sich um Leberzirrhosen, die sich jedoch bezüglich ihrer Stärke und der Gallengangsregenerationen unterscheiden.

b) Leberbefunde bei Gruppe "TAA":

Die Leberveränderungen dieser 20 Versuchstiere sind grundsätzlich ähnlich denen der Gruppe"TAA + W 37".

Nach wenigen Tagen kam es zu einem periportalen und perilobulären Ödem, zur Hyperämie, peripheren Leberzellverfettung und Leberzellnekrosen. Darauf folgte eine entzündliche lymphozytäre Infiltrierung dieser periportalen und perilobulären Räume und die bindegewebige Faserbildung. An den Orten der Entzündung mit Parenchymzelluntergängen ließen sich häufig Eisenablagerungen nachweisen.

Daneben entstanden in den entzündlich infiltrierten Glisson'schen Feldern Leberzellregenerate aus den erhaltenen Parenchymzellen. Solide Gallengangssprossen zeigten sich ebenfalls in den Glisson'schen Feldern. Eine stärkere Gallengangswucherung, jedoch ohne cystische Erweiterung der Gänge, konnte nur in einem Fall beobachtet werden. Diese entzündlichen Leberzirrhosen sind etwa 60 Tage nach Versuchsbeginn erstmals aufgetreten.

Fettgehalt der Leber bei Gruppe "TAA":

Die Auswertung der Fettfärbungen ergibt die erwähnten peripheren Leberzellverfettungen im Bereich der Entzündung und der peripheren Leberzellnekrosen während der TAA -Zufuhr. Im späteren Versuchsverlauf und nach Absetzen der Medikation zeigt sich keine Leberzellverfettung mehr.

Glykogengehalt bei Gruppe "TAA":

Der Glykogennachweis in den Leberzellen war teilweise auch noch bei Tieren mit schwerer Leberzirrhose gegen Ende des Versuchs möglich; in Form kleinster Schollen fand sich das Glykogen in allen Leberzellen, allerdings wesentlich schwächer als bei gleichernährten unbehandelten Kontrollratten.

Zusammenfassend ergibt sich, daß nach 60-tägiger Versuchsdauer in allen Fällen eine Leberzirrhose mit schwacher Bindegewebsbildung und reichlichen Gallengangsregeneraten entstanden ist. Die Leberparenchymzellen sind dabei nicht verfettet und enthalten spärlich Glykogeneinlagerungen.

c) Leberbefunde bei der Gruppe "W 37":

Nach einer Versuchsdauer von 140 Tagen fanden sich keine wesentlichen Leberveränderungen. Nur eine angedeutete periportale Fibrose fand sich bei der Hälfte der Tiere. Sie besteht in sehr spärlicher Faservermehrung des periportalen Bindegewebes, dabei ist aber die reguläre Läppchenstruktur niemals verändert.

Dieser Befund könnte als Folge eines periportalen Ödems gedeutet werden; größere Leberzelluntergänge sind dabei sicher auszuschließen.

Fettgehalt der Leber bei Gruppe "W 37":

Bei 10 von 19 Tieren zeigte sich eine diffuse feintropfige Parenchymzellverfettung ohne wesentliche Lokalisationsbevorzugung. Die fettpositiven Substanzen waren als feinste Tropfen im Cytoplasma vorwiegend perinukleär angeordnet; auch bei stärksten Fetteinlagerungen war der Zellkern stets zentralständig. Bei 8 dieser 10 beschriebenen Tiere sind einzelne Zellen, seltener Zellgruppen, so stark betroffen, daß die Kerne unter den Fettröpfchen nicht mehr zu sehen sind; das Zellvolumen hat stark zugenommen.

Bei einem weiteren Tier fand sich eine geringe herdförmige Verfettung mit unregelmäßiger Verteilung im Organ. Bei 3 anderen Tieren waren nur einzelne Zellen verfettet. Die Form dieser

isolierten Leberzellverfettung entspricht der bei der diffusen Verfettung vorkommenden "degenerativen" Zellverfettung mit Volumenzunahme und Kernschwund. In 5 Fällen konnte histologisch kein Fett nachgewiesen werden.

Glykogengehalt der Leber bei Gruppe "W 37":

Glykogeneinlagerungen ließen sich in Form feiner rundlicher Schollen im Cytoplasma der Leberzellen darstellen. Sie sind vorwiegend in den äußeren Läppchenanteilen zu finden.

Der Leberglykogengehalt der Versuchstiere der Gruppe "W 37 + D 860" entspricht genau dem der Gruppe "W 37".

Der Glykogengehalt ist nicht bei allen Tieren gleich stark; obwohl sie alle zur gleichen Tageszeit und im selben Abstand zur letzten Sondierung und Fütterung getötet wurden. In jeder der beiden Versuchsgruppen sind 2 - 3 Tiere mit sehr geringen Glykogeneinlagerungen in den Parenchymzellen.

d) Leberbefunde bei der Gruppe "W 37 + D 860":

Geringfügige periportale fibröse Indurationen finden sich auch hier bei der Hälfte der Versuchstiere. Sie unterscheiden sich von denen der Gruppe W 37, weil sie etwas rundzellig infiltriert sind; bei Gruppe W 37 waren diese Bezirke nämlich auffallend zellarm. Größere Parenchymzelluntergänge oder Zeichen eines Leberumbaues sind nicht zu beobachten.

Fettgehalt der Leber bei Gruppe "W 37 + D 860":

Eine ausgeprägte diffuse, feintropfige Leberzellverfettung findet sich bei 6 Tieren; sie ist in den peripheren Läppchenanteilen etwas stärker ausgebildet als in den zentralen.

Sieben Tiere zeigen feintropfige Verfettung einzelner Leberzellen oder kleinster Herde. Wie bei Gruppe "W 37" sind auch hier die Fetttröpfchen bei allen Tieren perinukleär im Cytoplasma angeordnet und die Kerne immer zentralständig.

Eine Fettspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen ist häufig zu beobachten.

Bei den übrigen 7 Tieren dieser Versuchsgruppe lassen sich keinerlei Fetteinlagerungen in der Leber feststellen. Zwischen den 3 spontan verendeten und den 17 nach Versuchsende getöteten Tieren bestehen keine Unterschiede.

Glykogengehalt: Hier zeigen sich keine Abweichungen gegenüber dem Glykogengehalt der Leber in der Gruppe "W 37".

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß sich zwischen den beiden Versuchsgruppen "W 37" und "W 37 + D 860" keine wesentlichen morphologischen Unterschiede ergeben.

B. Verhalten der Körpergewichte

Es sollte untersucht werden, wie sich die Körpergewichte der drei Versuchsgruppen im Verhältnis zur Dosis und zur Art der verabreichten Stoffe im Laufe der fünf Versuchsmonate ändern.

Aus den fünf Gewichtsbestimmungen wurden die Gruppendurchschnittsgewichte berechnet. Vor der Beurteilung dieser Durchschnittsgewichte mußte eine statistisch erforderliche Korrektur angebracht werden [+)]. Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate (51) sollte vermieden werden, daß durch das vorzeitige Sterben von Tieren mit einem niedrigen Körpergewicht der Eindruck entsteht, daß sich das durchschnittliche Körpergewicht der betreffenden Tiergruppe "bessere", d.h., sich nach dem Tode eines solchen Tieres erhöhe. Umgekehrt gab es aber auch Tiere, die trotz hohem Körpergewicht vorzeitig starben. Diese zufallsbedingten Änderungen lassen sich mit Hilfe der angegebenen Methode einwandfrei korrigieren.

Die auf diese Weise ermittelten Werte wurden in ein Koordinatensystem eingetragen (Abb.1). Auf der Abszisse sind die Tage, gerechnet ab der 1.Gewichtsbestimmung, angegeben, auf der Ordinate das Körpergewicht in Gramm.

[+)] Herrn Dipl.Mathem.Klaus-Gerhard Liebrich bin ich für seinen wertvollen Rat zu Dank verpflichtet.

Bei Betrachtung der drei Kurven zeigt sich, daß die mit W 37 und D 860 behandelte Gruppe den stärksten Gewichtsanstieg aufweist. Die niedrigsten Gewichte zeigt die Versuchsgruppe, die zu W 37 zusätzlich TAA erhielt. Die nur mit W 37 behandelte Gruppe hat etwas niedrigere Gewichte als die "W 37 + D 860" - Gruppe. Der Abstand der Gewichtskurven dieser beiden Gruppen vergrößert sich im Laufe des Versuchs ein wenig, so daß bei der letzten Gewichtsbestimmung die Differenz zwischen beiden korrigierten Durchschnittsgewichten ca. 20 g beträgt.

Alle drei Gruppen lassen bei der 2.Gewichtsbestimmung einen deutlichen Gewichtsabfall gegenüber jener 1.Gewichtsbestimmung erkennen, die vor Versuchsbeginn durchgeführt wurde. Hierbei zeigt die "W 37 + TAA" -Gruppe auch schon eine stärkere Gewichtsverminderung als die beiden anderen Gruppen (25 g gegenüber ca. 10 g). Für die Gruppen "W 37" sowie "W 37 + D 860" ist im weiteren Verlauf des Versuchs ein rascher Gewichtsanstieg zu verzeichnen. Das Enddurchschnittsgewicht der"W 37"- Gruppe ist um 52 g höher als das Anfangsdurchschnittsgewicht, bei der"W 37 + D 860"-Gruppe beträgt dieser Unterschied sogar 73 g. Das Gewicht der"W 37 + TAA"-Gruppe steigt langsam an; so finden wir am Ende des Versuchs eine Erhöhung des durchschnittlichen Gewichts um 21 g.

Die folgende Tabelle gibt die Gesamtdosis der verabreichten Substanzen an, die bis zum Tag der jeweiligen Gewichtsbestimmung pro Tier verabreicht wurde.

Substanz	Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht, verabreicht bis zur				
	2.	3.	4.	5.	Gewichtsbestimmung
W 37	275	1025	1800	2850	
TAA	600	1700	2760	4160	
D 860	750	1875	2700	3750	

C. Überlebenszeit

Es sollte ein Vergleich der Mortalität in den drei Versuchsgruppen durchgeführt und die Abhängigkeit der Mortalität von der Art und Menge der zugeführten Stoffe untersucht werden.

Die Zahl der verendeten Tiere wird für jede der drei Gruppen in Prozent angegeben. Die Darstellung wird auf logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier vorgenommen (Abb. 2). Auf der Abszisse sind in logarithmischer Skala die Tage, gezählt ab Versuchsbeginn, angegeben, auf der Ordinate der Prozentsatz der verstorbenen Tiere.

Allgemein ist die Mortalität, aus später zu erörternden Gründen, im Verlauf des Versuchs nicht so groß, wie in den Untersuchungen von Stock und Kastein.

Die stärkste Mortalität weist die "W 37 + TAA" -Gruppe auf; bis zu Versuchsende sind 55% der Tiere gestorben. Die Gruppe "W 37" und "W 37 + D 860" zeigen mit 20% und 15% eine wesentlich geringere Sterblichkeit.

Die meisten Tiere der mit TAA geschädigten Gruppe, insgesamt acht, sind zwischen dem 56. und 90. Tag nach Versuchsbeginn verendet, also in der Zeit, in der auch die Zufuhr von TAA erhöht wurde.

D. Verhalten der Serumeiweißkörper

Zur Beurteilung des Verhaltens der Serumeiweißkörper wurden nur die Elektrophoresen der bis zum Ende des Versuchs überlebenden Tiere verwendet (Tab. 1, 2, 3); außerdem waren in jeder Gruppe 1 bis 2 Elektrophoresen, deren Ergebnisse aus technischen Gründen derart von der Norm abwichen, daß sie bei der Auswertung unberücksichtigt bleiben mußten.

Von einer statistischen Auswertung wurde abgesehen, da sich beim Vergleich der Werte der einzelnen Fraktionen der drei Gruppen keine so wesentlichen Unterschiede zeigten, wie in den vorangegangenen Arbeiten von Stock und Kastein.

Von den Albuminen wurden die Durchschnittswerte in Relativprozent für jede der drei Gruppen ermittelt (Tab. IV). Dabei zeigt nur die "W 37 + TAA" -Gruppe einen starken Albuminabfall. Die Differenz der Albumindurchschnittswerte zwischen erster und dritter Elektrophorese beträgt 5,5 Rel. %: Dem gegenüber stehen die geringfügigen Verschiebungen von 1,2 und 2,0 Rel. % der "W 37" und "W 37 + D 860" -Gruppe.

Die Auswertungen blieben auf die Albumine beschränkt, da sich bei Rattenelektrophoresen nur hier signifikante Unterschiede ergeben und der Gesamtprozentsatz der Globuline - als Differenz zu 100% - sich dadurch von selbst errechnet. Eine Unterteilung und Einzelberechnung der Globuline hatte sich schon in vorangegangenen Arbeiten, bei denen infolge höherer TAA - Verabreichung sogar stärkere Leberschäden und damit Serumeiweißverschiebungen beobachtet wurden, als unzweckmäßig erwiesen. Kastein und Stock konnten zeigen, daß lediglich in der Relation zwischen Albuminen und Globulinen, nicht aber bei Betrachtung einzelner Globulinfraktionen untereinander, deutliche vom Grade der Leberschädigung abhängige Unterschiede erkennbar sind.

Der Vollständigkeit halber wurden jedoch in den Tabellen I bis III die entsprechenden Einzelangaben, auch über die verschiedenen Globulinfraktionen, berücksichtigt.

Diskussion

Der Übersicht halber werden die Ergebnisse in der selben Reihenfolge wie im vorangegangenen Teil der Arbeit diskutiert.

A. Histologische Befunde

Nach Belastung von Ratten durch orale Zufuhr von TAA entstehen, wie bereits von Schwietzer und Schätz und anderen beschrieben (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 54), Leberzirrhosen. Bei unserer allein mit TAA belasteten Gruppe beginnt die Zirrhosenentwicklung mit einer periportalen und perilobulären Entzündung und mit acinoperipheren Leberzellnekrosen. Während der TAA-Zufuhr zeigen sich auch starke entzündliche Infiltrationen und Gallengangsregenerate. Unsere experimentell erzeugten Zirrhosen entsprechen den Forderungen Rössles (55) für eine echte Zirrhose, die in Entzündung, Leberzelluntergang und regenerativen Veränderungen bestehen. Nach Beendigung der TAA-Belastung verschwindet die entzündliche Infiltration, das Bindegewebe schrumpft deutlich und auch kleinere Gallengangssprossen bilden sich anscheinend zurück. Schwietzer und Schätz (39) konnten in ihren Untersuchungen diese Rückbildung von Infiltration und Fibrose nicht beobachten. Das läßt sich jedoch einfach daraus erklären, daß sie ihren Versuchstieren mehr TAA (Gesamtmenge pro Tier 3500 mg) verabreicht haben als wir (Gesamtmenge TAA pro Tier 952 mg) und deshalb auch stärker ausgeprägte Zirrhosen sahen.

Beim Vergleich der "TAA" -Gruppe mit der Versuchsgruppe, die neben TAA gleichzeitig W 37 erhielt, ergeben sich gewisse Unterschiede. Die Zirrhosen der "TAA + W 37" -Gruppe sind wesentlich bindegewebsreicher und die Gallengangswucherungen viel stärker. Nur drei Tiere der "TAA + W 37" -Gruppe zeigen das schmale interlobuläre Bindegewebe, das allen Fällen der "TAA" -Kontrollgruppe eigen ist. Neben den stärker ausgebildeten Gallengangsregeneraten zeigen sich hier auch Fälle mit Gallengangsadenomen, die in der Kontrollgruppe nur in einem Fall vorkommen. Die Ade-

nome mit cystisch erweiterten Gängen und starker Cholangiofibrose bleiben auch nach Absetzen der TAA-Zufuhr bestehen.

Auch die Leberparenchymzellen der beiden Gruppen zeigen Unterschiede. Eine diffuse Parenchymzellverfettung sehen wir fast bei allen Fällen (19 von 20) der "TAA + W 37" -Gruppe, in der "TAA" -Gruppe konnten wir sie dagegen nur in 3 Fällen beobachten (Tab. V). Auffallend ist weiter der unterschiedliche Glykogengehalt. Die Parenchymzellen der "TAA + W 37" -Gruppe sind durchwegs glykogenlos, während sich noch bei sechs Zirrhosefällen der "TAA" -Gruppe ein schwacher Glykogengehalt nachweisen läßt.

Eine histologisch anfärbbare Verfettung der Leberzellen ist nach Angaben von Kettler (56) als pathologisch aufzufassen, weil der normale Fettgehalt der Leber gering ist. Jede ein geringes Maß übersteigende Fettmenge in der Leber muß deswegen als unphysiologisch betrachtet werden. Im Gegensatz dazu ist eine starke Glykogenanreicherung der Leberzellen als günstig zu beurteilen. Eine Glykogenspeicherung in den Leberzellen ist durchaus physiologisch, sie dient, wie Altmann (57) es ausdrückt, als "Reservestoff für akute Anforderungen", die an die Leber gestellt werden.

Daraus ergibt sich, daß die "TAA + W 37" -Gruppe mit ihren verfetteten und glykogenlosen Zellen eine ungünstigere Beurteilung erfahren muß als die TAA -belastete Kontrollgruppe. Auch die schweren Zirrhosen mit ihrer stärkeren Bindegewebsentwicklung und den gehäuften Gallengangsadenomen sprechen für eine ungünstige Wirkung der gleichzeitigen W 37 -Belastung bei der Zirrhoseentstehung durch TAA.

Bei den beiden anderen Versuchsgruppen, "W 37" und "W 37 + D 860", wurde nach möglichen Veränderungen der Leber durch eine langfristige Biguanid- bzw. Biguanid- und SuH-Verabreichung gesucht, ohne daß eine experimentelle Schädigung mit TAA durchgeführt worden war. Bei beiden Gruppen ließen sich geringe narbige Veränderungen im Mesenchym der periportalen Felder feststellen. Die Entstehung dieser Fibrosen könnte durch eine

ödematös-entzündliche Infiltrierung während der Zufuhr der Prüfsubstanzen bedingt sein. Es müssen aber auch andere unspezifische Entzündungen in Betracht gezogen werden. Die große Zahl dieser Befunde, die sich in beiden Gruppen bei der Hälfte der Tiere zeigten, spricht nicht für eine Begleitinfektion. Auch hätte neben weiteren pathologisch-anatomischen Veränderungen dann die spontane Absterberate höher sein müssen. Eine Erklärung dieser periportalen Fibrosen ist nur durch die Leberuntersuchung während einer kurzfristigen hochdosierten Medikamentbelastung möglich. Durch die histologische Untersuchung unserer langfristig belasteten Tiere können gröbere Parenchymschäden sicher ausgeschlossen werden. Nach Versuchsende fanden sich an den Parenchymzellen dieser beiden Versuchsgruppen keinerlei Unterschiede. Auch der Leberglykogengehalt läßt keine Unterschiede erkennen. Die Fettablagerungen sind bei der "W 37"-Gruppe mehr diffus in allen Leberanteilen; die "W 37 + D 860" - Gruppe zeigt eine stärker herdförmige oder isolierte Fettablagerung in den Leberzellen (Tab. V).

Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen ergeben sich nicht.

Zusammenfassend läßt sich zu den histologischen Befunden also folgendes sagen:

1. Bei experimenteller zur Zirrhose führender Leberschädigung durch TAA bewirkt die gleichzeitige Zufuhr des Biguanids W 37 eine stärkere Bindegewebsentwicklung und ein häufigeres Auftreten von Gallengangsadenomen als in der Kontrollgruppe mit alleiniger TAA-Zufuhr.

2. Die Parenchymzellen der Leberzirrhosen nach TAA-Zufuhr sind glykogenhaltig und fettlos; die Leberzellen der Zirrhosen nach TAA und gleichzeitigen Biguanidzufuhr sind glykogenleer und häufig verfettet (Tab. V).

3. Langfristige Zufuhr des Biguanids W 37 oder der Kombination von W 37 + D 860 verursacht keine histologisch faßbaren Leberzellveränderungen. Geringe mesenchymale Veränderungen finden sich in Form leichter periportaler Fibrosen. Glykogen-

und Fettnachweise (Tab.V) ergeben keine wesentlichen Unterschiede der Parenchymzellen beider Gruppen.

B. Verhalten der Körpergewichte

Bei Betrachtung der Gewichtskurven (Abb. 1) fällt neben den anschließend zu erörternden individuellen Unterschieden der drei Gruppen auf, daß das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere in allen Gruppen zwischen der ersten und zweiten Gewichtsbestimmung abnahm, später jedoch bis zur letzten Gewichtsbestimmung eine kontinuierliche Zunahme aufwies. Es ist interessant festzustellen, daß diese anfängliche Gewichtsabnahme in einer Phase erfolgte, in der die Prüfsubstanzen und vor allem das TAA am geringsten dosiert wurden. Im weiteren Verlauf des Versuchs wurde wesentlich mehr Prüfsubstanz und TAA verabreicht; dennoch kam es hierbei, wie gesagt, im allgemeinen zu einer Gewichtszunahme. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten findet seine einfache Erklärung darin, daß jede Futterumstellung, - umso mehr eine per Schlundsonde durchgeführte Verabreichung teilweise toxischer Substanzen -, für die Versuchstiere eine erhebliche Belastung bedeutet, auf die sie mit einer vorübergehenden Gewichtsabnahme reagieren und die bei Überdosierung sogar zum vorzeitigen Tod führen kann. Da sich dies bei vorangegangenen ähnlichen Arbeiten (9, 47) gezeigt und durch eine hohe Mortalitätsquote im ersten Teil des Versuchs manifestiert hatte, vermieden wir bewußt eine hohe Dosierung in der ersten Versuchsphase. Wie berechtigt dieses Vorgehen war, zeigt sich in eben jener geschilderten Gewichtsabnahme zu Versuchsbeginn, die sich auch trotz unserer Vorsichtsmaßnahmen nicht vermiden ließ, aber in unserer Versuchsanordnung wenigstens nicht mit einer erheblichen Zunahme der Mortalität einherging.

Im einzelnen ist bei Betrachtung der Gewichtskurven folgendes zu sagen:

Erwartungsgemäß schneidet jene Tiergruppe, die zusätzlich zu W 37 noch das Lebergift TAA erhalten hatte, am ungünstigsten ab. Dieses Verhalten entspricht etwa dem der Tiere, die

TAA allein erhielten (52). Interessant ist die Feststellung, daß die zusätzliche Gabe von D 860 - vom Körpergewicht her gesehen - für die Tiere nicht nur keine Belastung, sondern eher einen Vorteil bedeutet, da die kombiniert behandelte Gruppe bei Ende des Versuchs ein um ca. 20 g höheres Durchschnittsgewicht (korrigiert) aufweist. Als Erklärung für dieses Phänomen könnte sich die Möglichkeit anbieten, daß bei diesen Tieren die Verabreichung zweier, oraler Antidiabetica zu einer stärkeren Hypoglykämie und damit zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme führen könnte. Abgesehen davon, daß jedoch auch diese relativ hohen Dosen bei der wenig empfindlichen Ratte den Blutzucker kaum beeinflußen (9, 53), ließen sich auch keine weiteren Anzeichen dafür feststellen, daß die Tiere der kombiniert behandelten Gruppe vorübergehend stärker hypoglykämisch wurden als die nur mit W 37 behandelten Ratten. Insbesondere unterschieden sich auch die zugeführten Nahrungsmengen beider Gruppen nicht voneinander. Es muß dahingestellt bleiben, ob der Unterschied in den Körpergewichten dieser beiden Gruppen als biologisch signifikant zu deuten ist. Mit Sicherheit darf aber gesagt werden, daß die zusätzliche Verabreichung von D 860 keinen nachteiligen, sondern eher einen günstigen Effekt auf das Durchschnittsgewicht von Ratten ausübt, die Biguanide erhalten.

C. Überlebenszeit

Bei der Beurteilung der Überlebenszeit der 3 Gruppen zeigen sich ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie für die Beurteilung des Körpergewichts zutrafen. Auch hier erweist sich, daß die zusätzlich mit TAA behandelten Tiere wesentlich ungünstiger abschneiden - ganz ähnlich wie die mit TAA allein behandelten Ratten (52). Die ohne TAA, also entweder mit W 37 allein oder mit W 37 + D 860 behandelten Tiere zeigen ein gleichartiges Verhalten. Denn das eine Tier, das bei der kombiniert behandelten Gruppe (17 überlebende Tiere) länger überlebte als das der anderen nur mit W 37 behandelten Gruppe (16 überlebende Tiere) kann nicht ins Gewicht fallen.

D. Verhalten der Serumeiweißkörper

Die Beurteilung der Ergebnisse der Elektrophoresen führt zu keinen so eindeutigen Resultaten, wie sie in anderen vorangegangenen Arbeiten möglich gewesen waren (9, 47). Die Gründe dafür sind folgende: Einmal wurden im Gegensatz zu diesen Arbeiten auch Gruppen untersucht, die neben der Prüfsubstanz kein Lebergift erhielten. Es ist deshalb auch nicht zu erwarten, daß innerhalb solcher Gruppen, die auch schon histologisch kaum Abweichungen von einander zeigen, Gruppe "W 37" und Gruppe "W 37 + D 860", und sich in anderen Kriterien (Körpergewicht, Überlebenszeit) kaum voneinander unterscheiden, ausgerechnet mit Hilfe elektrophoretischer Serumeiweißuntersuchungen signifikante Unterschiede auftreten; denn die Elektrophorese ist sowohl in der Humanpathologie als besonders auch bei der Ratte nur als eine relativ grobe Methode zur Beurteilung von Leberschäden - im Vergleich zur histologischen Untersuchung - anzusehen. Andererseits hatten Kastein und Stock in ihren mit TAA belasteten Gruppen wesentlich mehr TAA gegeben, als es in unserer "W 37 + TAA" -Gruppe der Fall war. Dadurch konnten sie zwar eine deutliche Verschlechterung des Serumeiweißbildes hervorrufen, mußten aber auch die von uns bewußt vermiedene frühzeitige hohe Mortalität in Kauf nehmen. Trotz dieser Einschränkungen zeigt sich auch bei unseren - statistisch nicht ausgewerteten - Befunden, daß in der zusätzlich mit TAA behandelten Gruppe ein wesentlich stärkeres Absinken der Albumine bis zu Versuchsende zu beobachten ist als in den anderen beiden Gruppen, bei denen sich nur geringfügige Verschiebungen im Serumeiweißbild zeigen. Die Veränderungen in der mit TAA behandelten Gruppe sind umso bedeutsamer, als hier - wie in den beiden anderen Gruppen - nur die Eiweißfraktionen der bis zu Versuchsende überlebenden und beurteilbaren Tiere berechnet wurden, nicht aber die von jenen Ratten, die in Gruppe "W 37 + TAA" wegen ihres massiven Leberschadens vorzeitig starben und gerade wegen ihres Leberschadens eine erhebliche Serumeiweißverschiebung gezeigt hätten.

Aus den elektrophoretisch gewonnenen Ergebnissen läßt sich also in Übereinstimmung mit Kastein und Stock entnehmen, daß mit TAA behandelte Ratten eine stärkere relative Albuminabnahme und Globulinzunahme zeigen, als Tiere, die das Lebergift nicht erhielten. Eine feinere Differenzierung zwischen den Gruppen, die kein TAA erhielten, ist bei der vorliegenden Versuchsanordnung nicht möglich.

Bei Berücksichtigung aller unter A. - D. aufgeführten und im einzelnen besprochenen Ergebnisse lassen sich folgende Aussagen machen:

Ratten, die das Lebergift TAA in der gewählten Dosierung erhielten, schneiden bei Berücksichtigung aller Versuchskriterien deutlich schlechter ab, als Tiere, die ohne TAA behandelt wurden.

Bei der histologischen Untersuchung läßt sich ferner feststellen, daß Ratten, denen außer TAA zusätzlich W 37 verabreicht wurde, Leberzirrhosen mit stärkerer Bindegewebsentwicklung und häufig sogar mit Gallengangsadenomen aufweisen, als die Kontrollgruppe mit alleiniger TAA-Behandlung. Auch an den Leberparenchymzellen zeigt sich ein Unterschied; sie sind im Gegensatz zu den glykogenhaltigen und fettlosen Zellen, der nur mit TAA vergifteten Tiere glykogenleer und verfettet.

Der Vergleich der ohne TAA behandelten Gruppen ergibt keinen wesentlichen Unterschied zwischen den mit W 37 und den mit W 37 + D 860 behandelten Tieren. Eher läßt sich noch auf Grund einzelner Kriterien (höheres Körpergewicht, etwas geringere Leberzellverfettung) annehmen, daß die zusätzliche D 860-Verabreichung einen Vorteil gegenüber der alleinigen Biguanidapplikation darstellt. Keinesfalls aber brachte die zusätzliche SuH-Verabreichung in der vorliegenden Versuchsanordnung einen Nachteil für die Versuchstiere mit sich.

Sofern sich aus solchen Toxizitätsprüfungen überhaupt Schlüsse für die Klinik ziehen lassen, dürfte auf Grund dieser Ergebnisse gesagt werden, daß die Verabreichung von Biguaniden an schwer leberkranke Patienten möglichst unterbleiben sollte und daß gegen die bei Primär- und Sekundärversagern der SuH-Therapie klinisch bewährte kombinierte Verabreichung von SuH und Biguaniden keine Einwendungen bestehen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollte die Wirkung des Butylbiguanids (W 37) auf die gesunde und experimentell geschädigte Rattenleber untersucht werden. Außerdem sollte festgestellt werden, ob eine kombinierte Biguanid - Sulfonylharnstoff (D 860) - Behandlung Veranlassung zu Leberschäden gibt.

Zu diesem Zweck verabreichten wir W 37 an Ratten, von denen die Hälfte durch TAA lebergeschädigt worden war; eine weitere Gruppe mit gesunden Tieren erhielt W 37 und D 860. Die Prüfsubstanzen wurden den Tieren in wässriger Lösung per Schlundsonde über einen Zeitraum von 140 Tagen zugeführt.

Zur Beurteilung der Wirkung der einzelnen Substanzen wurden die morphologischen Leberveränderungen, das Verhalten des Körpergewichts, die Überlebenszeit und die Ergebnisse der Serumeiweißelektrophoresen verglichen. Bei einem Vergleich mit den mit TAA allein lebergeschädigten Tieren schnitt die gleichzeitig mit W 37 behandelte Versuchsgruppe am schlechtesten ab. Sie zeigte histologisch die am stärksten ausgeprägten Zirrhosen, das größte Absinken des durchschnittlichen Körpergewichts, die höchste Mortalität und den stärksten Albuminabfall.

Sowohl für die Verabreichung von W 37 allein als auch für die kombinierte Behandlung mit W 37 und D 860 konnten wir keine schädlichen Auswirkungen auf die Rattenleber feststellen.

Tab. I

	I. Elpho				II. Elpho				III. Elpho			
	Alb.	α	β	γ	Alb.	α	β	γ	Alb.	α	β	γ
1.	33,2	20,6	20,1	26,1	32,8	20,8	22,4	24,0	33,1	15,8	18,8	32,3
2.	36,7	22,2	19,9	21,2	38,4	14,9	16,5	30,2	41,9	16,2	16,8	25,1
3.	31,5	17,6	22,7	28,2	26,9	17,3	26,6	29,2	14,9	23,6	28,7	32,8
4.	38,2	21,8	17,5	22,5	42,8	15,9	24,5	16,8	33,5	19,6	27,9	19,0
5.	33,1	14,5	23,4	29,0	28,2	21,5	33,1	17,2	25,2	17,8	34,7	22,3
6.	28,1	16,8	23,3	31,8	29,5	16,3	17,7	36,5	30,4	18,1	18,8	32,7
7.	39,1	16,8	24,5	19,6	34,9	15,1	15,5	34,5	33,8	16,4	19,6	30,2
8.	27,0	25,1	20,1	27,8	38,7	20,8	22,1	18,4	39,6	15,2	23,9	21,3
9.	28,7	13,5	27,9	29,9	47,2	13,6	21,1	18,1	31,2	16,4	26,3	26,1
10.	35,4	22,6	17,5	24,5	38,6	21,8	15,6	24,0	31,8	19,3	18,7	30,2
11.	32,5	18,9	17,5	31,1	34,6	16,4	22,1	26,9	29,8	14,9	23,0	32,3
12.	35,1	18,6	26,0	20,3	32,3	14,0	22,8	30,9	29,6	23,6	22,2	24,6
13.	30,9	17,1	20,6	31,4	37,2	14,9	21,4	26,5	35,4	21,5	15,4	27,7
14.	41,9	15,7	23,0	19,4	43,1	18,3	22,8	15,8	45,0	16,1	16,8	22,1

Tab. II

W 37 + D 860

	I. Elpho				II. Elpho				III. Elpho			
	Alb.	α	β	γ	Alb.	α	β	γ	Alb.	α	β	γ
1.	35,5	18,8	17,5	28,2	44,9	18,1	21,0	16,0	32,8	7,7	25,1	34,4
2.	41,8	18,2	18,8	21,2	41,8	19,6	15,8	22,8	39,2	16,5	18,4	25,9
3.	33,7	18,7	18,7	28,9	40,0	20,4	22,8	16,8	35,9	29,1	15,0	30,0
4.	40,9	19,7	21,3	18,1	38,9	15,5	22,2	23,4	40,7	18,2	18,3	22,8
5.	37,0	21,4	18,5	23,1	39,0	15,9	13,7	31,4	35,4	18,9	27,4	18,3
6.	41,3	21,5	21,9	15,3	39,1	15,8	26,1	19,0	43,2	16,2	15,7	24,9
7.	36,0	20,2	21,2	22,0	45,0	20,6	17,4	17,0	37,5	22,2	18,5	21,8
8.	40,2	19,2	17,9	22,7	31,7	19,3	15,7	33,3	30,4	17,7	17,7	34,2
9.	39,2	22,0	17,7	21,1	36,5	24,2	26,1	13,2	35,1	20,8	16,2	27,9
10.	42,9	22,1	16,1	18.9	34,5	19,1	23,8	22,6	35,6	22,0	20,0	22,4
11.	36,9	19,8	20,2	23,1	34,7	16,9	25,6	22,8	37,7	22,0	27,7	12,6

Tab. III

W 37 + TAA

	I. Elpho				II. Elpho				III. Elpho			
	Alb.				Alb.				Alb.			
1.	35,1	17,9	21,0	26,0	27,6	27,3	14,8	30,3	31,8	14,5	23,6	30,3
2.	34,4	20,3	19,4	25,9	33,8	10,8	21,2	34,2	31,1	15,0	21,4	32,5
3.	34,2	17,6	24,4	23,8	35,8	6,6	22,2	35,4	29,3	20,1	30,1	20,5
4.	39,9	18,1	20,6	21,4	40,3	16,4	17,6	25,7	26,6	11,9	29,8	31,7
5.	37,5	20,9	19,6	22,0	31,2	15,3	23,0	29,6	38,7	18,6	18,6	24,1
6.	35,4	16,4	23,6	24,6	39,8	8,3	30,3	21,6	36,7	16,7	18,4	28,2
7.	35,1	25,4	19,7	29,8	34,2	14,3	21,8	29,7	18,9	19,4	22,2	39,5

Tab. IV

Durchschnittswerte der Serumalbumine (in Relativprozent) in den 3 Versuchsgruppen.

	W 37	W 37 + TAA	W 37 + D 860
Tierzahl	14	7	11
I. Elpho	33,7	35,9	38,7
II. Elpho	36,1	34,7	38,7
III. Elpho	32,5	30,4	36,7
Abnahme der Albuminwerte im Verlaufe des Versuchs (= Differenz zw. I. + III. Elpho)	1,2	5,5	2,0

Tab. V

Übersicht der Leberzellverfettung und ihrer Ausbreitung bei den 3 Versuchsgruppen

	W 37	W 37 + D 860	W 37 + TAA
Kein Befund	5	7	1
Vereinzelte Fettzellen	3	5	2
Herdförmige Verfettung	1	2	7
Diffuse Verfettung	10	6	10

Einzelgewichte von Gruppe "W 37":

1.	2.	3.	4.	5. Gewichtsbestimmung
205	180	210	-	-
215	190	230	-	-
210	210	235	222	-
255	180	285	285	-
210	195	200	222	245
225	220	235	250	295
220	220	245	255	242
215	185	205	220	255
180	185	205	210	225
215	190	225	232	250
275	240	280	275	305
220	230	240	250	280
195	165	195	195	235
140	230	265	272	302
160	165	235	220	250
175	180	230	225	217
195	195	215	240	272
250	215	250	255	245
225	215	240	250	275
190	190	235	237	275

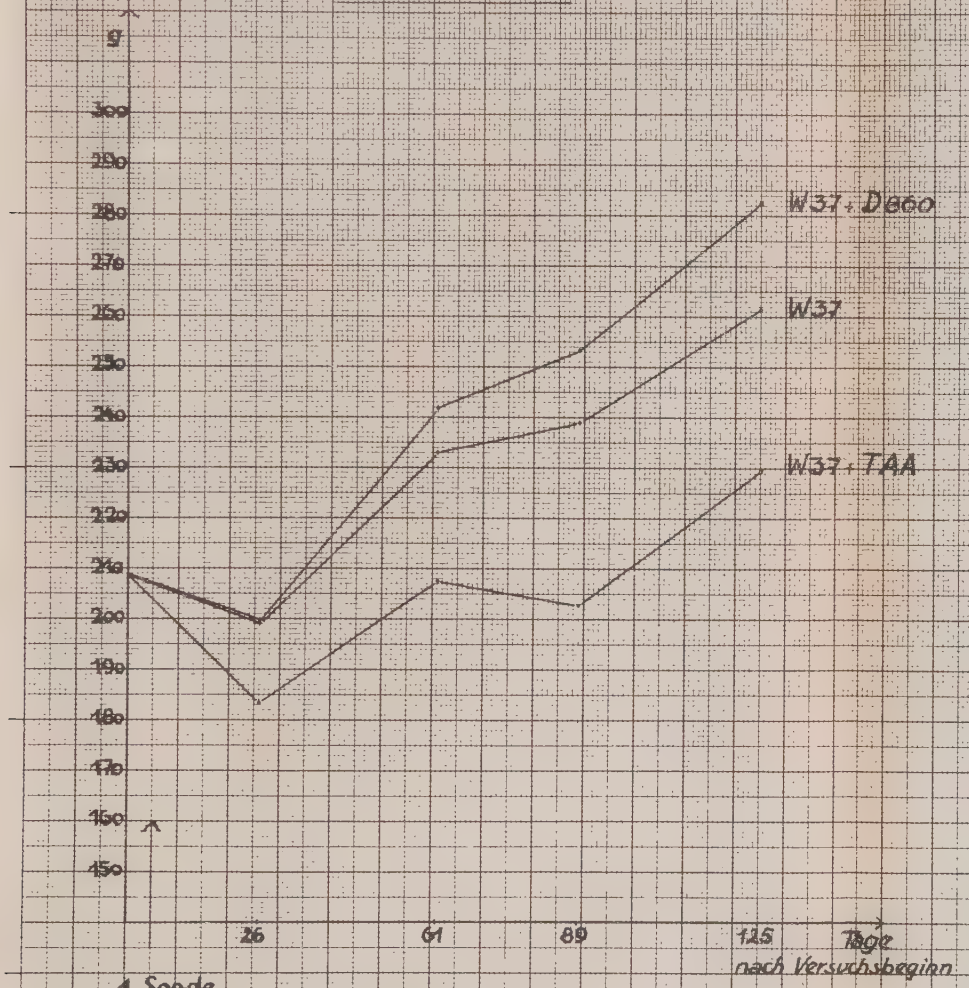
Einzelgewichte von Gruppe"W 37 + TAA":

1.	2.	3.	4.	5. Gewichtsbestimmung
205	-	-	-	-
205	195	-	-	-
175	155	-	-	-
220	200	210	-	-
175	150	185	-	-
215	190	235	-	-
215	170	185	-	-
240	160	200	-	-
160	145	165	152	-
220	200	235	190	-
240	220	245	230	272
215	185	190	195	220
220	190	210	205	247
235	205	225	210	252
200	170	205	205	237
235	210	225	230	227
225	190	200	210	235
185	200	215	230	240
195	185	225	235	275
195	170	205	190	170

Einzelgewichte von Gruppe"W 37 + D 860":

1.	2.	3.	4.	5. Gewichtsbestimmung
265	170	-	-	-
200	185	215	-	-
175	175	220	225	-
200	180	215	230	255
255	230	265	275	325
250	235	290	310	325
225	225	270	275	312
165	160	205	212	242
195	190	235	240	267
205	200	235	230	267
195	200	245	267	285
215	205	255	260	255
175	170	215	237	275
195	200	245	252	272
185	190	225	255	270
240	240	270	280	332
205	205	235	245	287
220	210	245	267	300
215	220	250	240	262
200	205	250	265	300

Abb. 1 Gewichtskurven



L I T E R A T U R

1 Franke, H., Fuchs, J.: Dtsch. med. Wschr. 80, 1449 (1955)

2 Ehrhart, G.: Naturwiss. 43,93 (1956)

3 Bertram, F., Bendfeld, E., Otto, H.: Dtsch. med. Wschr. 80, 1455 (1955)

4 Achelis, J.D., Hardebeck, K.: Dtsch. med. Wschr. 80, 1452 (1955)

5 Bertram, F., Bendfeld, E., Otto, H.: Dtsch. med. Wschr. 81, 274 (1956)

6 Bänder, A., Creutzfeld, W., Dorfmüller, Th., Erhart, H., Marx, R., Maske, H., Meier, W., Mohnike, G., Pfeiffer, E.F., Schlagintweit, St., Schöftling, K., Scholz, J., Seidler, J., Steigerwald, H., Stich, W., Stötter, G., Ulrich, H.: Dtsch. med. Wschr. 81, 823 u. 887 (1956)

7 Bänder, A. und andere: Gemeinschaftsarbeit über D 860 Dtsch. med. Wschr. 82, 1513 (1957)

8 Mehnert, H.: Dtsch. med. Wschr. 83, 1273 (1958)

9 Stock, G.: Med. Inaugural-Dissertation, München (1959)

10 Slotta, K., Tschesche R.: Ber. dtsch. Chem. Ges. 62 B 1398 (1929)

11 Hesse, E., Taubmann, G.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper. Path. und Pharmakol. 142, 290 (1929)

12 Frank, E., Nothmann, M., Wagner, A.: Klin. Wschr. 5, 2100 (1926)

13 Umber, F: Dtsch. med. Wschr. 53, 1121 (1927)

14 Hirsch - Mamroth, P., Perlmann, G.: Dtsch. med. Wschr. 53, 110 (1927)

15 Reinwein, H.: Verhandlg. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 39. Kongress Wiesbaden (1927)

16 Eismayer, G.: Klin. Wschr. 20, 860 (1932)

17 Creutzfeld, W., Moench, A.: Endokrinologie 36, 167 (1958)

18 Staub, H.: Zschr. klin. Med. 107, 607 (1928)

19 Bertram, F.: Dtsch. med. Wschr. 53, 2115 (1927)

20 Stahl, R., Bahn, K.: Dtsch. med. Wschr. 53, 1687 (1927)

21 Hornung, S.: Klin. Wschr., 7, 69 (1928)

22 Krall, L.P.: Vortrag 2. 5. 1958 - Americ. College of Physicians, Atlantic City U S A

23 Mehnert, H., Georgii, A.: Internistenkongreß 7. 2. 1959 Vortrag III/87

24 Mehnert, H., Seitz, W.: Münch. med. Wschr. 100, 1056 (1958)

25 Otto, H.: Med. Wschr. 27/28, 1080 (1958)

26 Mehnert, H., Seitz, W.: Münch. med. Wschr. 100, 1849 (1958)

27 Creutzfeldt, W.: Dtsch. med. Journal 9, 467 (1958)

28 Pomeranze, J.: J. clin. Endocr. 17, 1011 (1957)

29 Krall, L.P., Camerini - Davalos, R.: Proc. Soc. exp. Biol. 95, 345 (1957)

30 Bertram, F.: III. Internationaler Diabeteskongreß Düsseldorf 1959

31 Seydl, G., Schulleri, H.: Med. Klinik 54, 1081 (1959)

32 Pomeranze, J.: III. Kongreß int. Diab.-Ver. Düsseldorf 1958

33 Mehnert, H.: Diskussionsbemerkung 24. 7. 1958 III. Kongreß d. Int. Diab.-Ver. Düsseldorf

34 Beringer, A.: Wiener med. Wschr. 108, 880 (1958)

35 Beaser, S.B.: New Engl. J. Med. 259, 1207 (1958)

36 Dolger, H.: Vortrag DBI - Symposion Houston/Texas 5./6.2.1959

37 Unger, R.H., Madison, L.: Vortrag New York Acad. Sc. 11.4.1959

38 Bloom, A.: Vortrag Diabetes - Symposion London 25.7.1959

39 Schwietzer, C.H. und Schaetz, G.: 4.Freiburger Symposion s. 163 Springerverlag (1957)

40 Rather, L.J.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 38 - 58 (1951)

41 Fitzhugh, O.G., Nelson A.A.: Science, 626 (1948)

42 Bornstein, J.: Nature 179, Nr. 4558, 534 (1957)

43 Gupta, D.N.: Nature 175, 257 (1955)

44 Opie, E.: J. Exp. Med. 80, 231 (1944)

45 Childs, J.F.L., Siegler E.A.: Science 102, 68 (1945)

46 Knick, B., Ruches, J., Emrich, K.: Z. ges. exp. Med. 130 237 - 246 (1958)

47 Kastein, G.: Med. Inaugural-Dissertation München 1958

48 Pomeranze, J., Mouratoff, G.T., Gadek, R.J., King, E.J.: J. Americ. med. Ass. 171 92/252 (1959

49 Grassmann, W., Hannig, K.: Naturwiss. 37, 496 (1950)

50 Grassmann, W., Hannig, K.: Z. phys. Chemie 290, 1 (1952)

51 Dittmar, F.: Med. Inaugural-Dissertation München (im Druck)

52 Boss, H.: Med. Inaugural-Dissertation München 1960

53 Sangha, K.: Med. Inaugural-Dissertation München (im Druck)

54 Heitzer, P.: Chromosoma 7, 281 (1955)

55 Rössle, R. in Henke u. Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie V Bd.I Leber 286 (1930)

56 Kettler, L. in Kaufmann / Stämmler: Lehrbuch der spez. path. Anatomie Bd. II/1 972 (1958)

57 Altmann, H.W. in Handbuch der allg. Path. Bd. II/1 Cytoplasma 543 (1955)

L E B E N S L A U F

Am 17.März 1936 wurde ich in München als Tochter des Diplomvolkswirts Dr. Rudolf Vogt und seiner Frau Luise, geb. Schröderskothen, geboren.

1942 kam ich in München in die Volksschule, nach vier Klassen Volksschule bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Oberschule.

Acht Jahre lang besuchte ich das Realgymnasium der Armen Schulschwestern am Anger in München. Im Juni 1954 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1954 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium. Im Frühjahr 1957 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester studierte ich ebenfalls in München, das zweite klinische Semester in Innsbruck und das dritte klinische Semester in Wien. Die letzten klinischen Semester studierte ich wieder in München. Am 13.Dezember 1960 bestand ich die ärztliche Prüfung. Die mündliche Doktorprüfung fand am 20.Dezember 1960 statt.